

## 糖尿病の膵外分泌機能異常とその機序に関する研究

藪内 信治

札幌医科大学内科学第一講座 (主任 和田武雄教授)

### Disturbances of Pancreatic Exocrine Functions in Diabetes Mellitus

Shinji YABUCHI

Department of Internal Medicine (Section 1), Sapporo Medical College

(Chief: Prof. T. Wada)

#### Summary

Exocrine pancreatic functions by means of pancreozymin secretin test were investigated in 21 human control subjects and in 30 patients with diabetes mellitus. Next exocrine pancreatic function with pancreozymin or secretin loading test and changes of insulin and glucagon levels were studied in streptozotocin induced diabetic rats.

The results obtained were as follows:

1. Significant decreases of volume, maximal bicarbonate concentration and amylase output of pancreatic juice were observed in diabetic patients compared with control subjects.
2. These decreases were not related to sex, the age, and the conditions of diabetic control, duration and complications of diabetes mellitus.
3. Administration of insulin was closely related to the amelioration of amylase output, indicating that insulin would accelerate the synthesis or the secretion of the pancreatic amylase.
4. A remarkable and significant decrease of amylase output was observed in diabetic rats. An improvement of amylase output was achieved by the administration of insulin.
5. A moderate decrease of immunoreactive insulin (I) level was indicated in diabetic rats, however, immunoreactive glucagon (G) level revealed no changes. The molar ratio in G/I was higher in diabetic rats than in control rats. A significant elevation of glucagon level, on the other hand, was shown after intravenous injection of arginine to diabetic rats.

In conclusion, the most important factor of the pancreatic exocrine dysfunction in diabetes mellitus was attributed to a lack of insulin action and a concomitant elevation of glucagon. An interaction of these hormones were considered.

#### 緒 言

糖尿病患者の膵外分泌機能異常に関する報告は比較的古くから知られているが<sup>1-5)</sup>, その機序については潜在性膵炎<sup>6)</sup>, 膵線維化<sup>7)</sup> 等膵の一次性変化によるとするものがある一方, 糖尿病性細小血管障害<sup>8)</sup> による膵の二次性変化を説くものがあり, その本態はなお明らかでない. 膵は外分泌腺として消化機能への大きい役割を果たすほかに, 内分泌腺としても糖代謝上重要な役割を演ずることが知られるが, その内外分泌腺共存の意義についても不明の点が少ない. しかし, 近年インスリン (Ins), グルカゴン (Glu) をはじめ各種ホルモンの radioimmunoassay (RIA) の開発により, ガストリン, セクレチン, パンクレオザイミン/コレチストキニン等の血中動態が明らかにされ, それと共に

膵内外分泌の相関性も, その構造と機能の両面からあらためて注目される段階にある.

本研究においては, 膵内外分泌相互関係の一部に附して糖尿病時の膵外分泌機能障害を, 特にその機序を明らかにすべく臨床的ならびに動物実験的に追究し, 知見を得たので報告する.

#### I 臨床実験

##### 実験方法

##### 1. 対 象

糖尿病 30 例 (男 20 例, 女 10 例, 年齢 19~76 歳, 平均 52.4 歳) および正常人対照 21 例 (男 12 例, 女 9 例, 年齢 21~70 歳, 平均 42.6 歳), 計 51 例を対象として膵外分泌機能を検査した:

## 2. パンクレオザイミン-セクレチン (P-S) テスト

P-S テストは Dreiling 型 test tube を用い、十二指腸液はパンクレオザイミン (PZ, Boots Ltd.) 1 U/kg を3分間かけて静注後、各10分ずつ20分間、次いでセクレチン (Sec, Boots Ltd.) 1 U/kg を2分間かけて静注後、10分間隔で2回と20分間隔で2回の60分間、計80分間にわたり分画採液した。

## 3. 十二指腸液 pH, 重炭酸濃度およびアミラーゼ活性測定

pH および重炭酸濃度の測定は Corning 社製ガス分析器により、またアミラーゼ活性は blue starch polymer 法<sup>9)</sup> (アミラーゼテスト, 第一化学) を用いて測定した。

## 4. 血糖測定

O-toluidine 硼酸法<sup>10)</sup>を用い、autoanalyzer で測定した。

## 実験成績

### 1. 糖尿病における膵外分泌機能

Table 1 に示すごとく、P-S テスト施行時の糖尿病患者の血糖値は  $175 \pm 72$  mg/100 ml と、正常対照の  $87 \pm 8$  mg/100 ml に比較して明らかに高値を示した。

膵外分泌機能をまず液量についてみると、Sec 投与後60分間の総液量は糖尿病群では  $131 \pm 47$  ml と、正常対照群の  $168 \pm 48$  ml に比べて有意の減少 ( $p < 0.01$ ) を示し、これを体重 kg 当りの排出量でみても、前者で  $2.4 \pm 0.9$  ml/kg

と後者の  $3.0 \pm 0.8$  ml/kg に比較して有意の減少 ( $p < 0.01$ ) を認めた。

次に全分画中の最高重炭酸濃度は、糖尿病群では  $88.3 \pm 18.3$  mEq/l と、正常対照群の  $102.2 \pm 11.8$  mEq/l に比べて有意の減少 ( $p < 0.001$ ) を認めた。

また全分画80分間の総アミラーゼ排出量は、糖尿病群では  $12,280 \pm 7,480$  I.U. と、正常対照群の  $20,110 \pm 7,340$  I.U. に比較して有意の減少 ( $p < 0.001$ ) を示し、これを体重 kg 当り排出量でみても、それぞれ  $234 \pm 163$  I.U./kg および  $373 \pm 168$  I.U./kg と、前者では有意の減少 ( $p < 0.01$ ) が認められた。

### 2. 性別にみた糖尿病の膵外分泌機能

Table 2 に示すごとく、対照群における総液量は女性で減少傾向を認めるが、体重 kg 当り液量では差は示さず、糖尿病群でも総液量には有意差を認めないが、体重 kg 当りについてはやや女性に増加の傾向がうかがわれた。

最高重炭酸濃度については、対照群で性差を認めず、糖尿病群では女性に減少の傾向がうかがわれたが有意ではなかった。

総アミラーゼ排出量は両群とも男女間に差異を認めず、体重 kg 当り排出量では両群共に女性の方に増加の傾向を認めたが、これも有意差は得られなかった。

### 3. 年齢別にみた糖尿病の膵外分泌機能

特に加齢に伴う膵外分泌機能の変動をみるために、対照

Table 1 Pancreatic exocrine function (P-S Test) in patients with diabetes mellitus

Subjects (no.)	FBS mg/100 ml	Volume		Max. Bicarbonate mEq/l	Amylase	
		total ml	ml/kg		total I.U.	I.U./kg
Normal control (21)	$87 \pm 8$	$168 \pm 48$	$3.0 \pm 0.8$	$102.2 \pm 11.8$	$20,110 \pm 7,340$	$373 \pm 168$
Diabetes mellitus (30)	$175 \pm 72$	$131 \pm 47^*$	$2.4 \pm 0.9^*$	$88.3 \pm 18.3^{**}$	$12,280 \pm 7,480^{**}$	$234 \pm 163^*$

FBS: fasting blood sugar level

Difference statistically significant from normal control at levels of  $p < 0.01^*$  and  $p < 0.001^{**}$ .

Table 2 Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus from view of the sex difference

Subjects (no.)	FBS mg/100 ml	Volume		Max. Bicarbonate mEq/l	Amylase	
		total ml	ml/kg		total I.U.	I.U./kg
Normal control						
male (12)	$87 \pm 9$	$186 \pm 52$	$3.0 \pm 0.9$	$100.7 \pm 10.7$	$19,770 \pm 6,420$	$323 \pm 111$
female (9)	$88 \pm 5$	$143 \pm 28$	$3.0 \pm 0.7$	$104.8 \pm 13.9$	$20,560 \pm 8,810$	$441 \pm 211$
Diabetes mellitus						
male (20)	$168 \pm 80$	$131 \pm 43^{***}$	$2.2 \pm 0.8^{**}$	$92.0 \pm 20.6$	$12,130 \pm 7,630^{**}$	$211 \pm 146^*$
female (10)	$190 \pm 52$	$129 \pm 57$	$2.7 \pm 1.1$	$82.1 \pm 11.8^{***}$	$12,590 \pm 7,560^*$	$280 \pm 193$

Difference statistically significant from normal control at levels of  $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$  and  $p < 0.005^{***}$

**Table 3** *Pancreatic exocrine function from view of the ages over and under 50 yrs*

Subjects (no.)	Average age	FBS 100 mg/ml	Volume total ml ml/kg		Max. Bicarbonate mEq/l	Amylase total I.U. I.U./kg	
Under 50 yrs.							
normal control (13)	32.7	89 ± 7	170 ± 41	3.1 ± 0.7	103.5 ± 13.1	20,700 ± 8,590	391 ± 200
diabetes mellitus (12)	38.1	229 ± 83	118 ± 42***	2.3 ± 0.8**	87.9 ± 20.5*	11,000 ± 6,890**	220 ± 166*
Over 50 yrs.							
normal control (8)	58.6	85 ± 9	165 ± 60	2.9 ± 1.0	100.5 ± 10.4	19,140 ± 5,060	345 ± 105
diabetes mellitus (18)	61.9	140 ± 32	139 ± 50	2.5 ± 1.0	88.6 ± 17.5	13,140 ± 7,920	243 ± 166

Difference statistically significant from normal control at levels of  $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$  and  $p < 0.001^{***}$

**Table 4** *Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus from view of the controlled (FBS < 150 mg/100 ml) and uncontrolled (FBS ≥ 150 mg/100 ml) conditions*

Subjects (no.)	FBS mg/100 ml	Volume total ml ml/kg		Max. Bicarbonate mEq/l	Amylase total I.U. I.U./kg	
Controlled group FBS < 150 mg (15)	123 ± 18	132 ± 54*	2.3 ± 0.9**	88.4 ± 19.0**	13,330 ± 7,550**	235 ± 143**
Uncontrolled group FBS ≥ 150 mg (15)	227 ± 68	130 ± 41*	2.5 ± 0.9	88.2 ± 18.3**	11,240 ± 7,510***	232 ± 187**

Difference statistically significant from normal control at levels of  $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.025^{**}$  and  $p < 0.005^{***}$

**Table 5** *Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus from view of the duration of the disease states*

Subjects (no.)	FBS mg/100 ml	Volume total ml ml/kg		Max. Bicarbonate mEq/l	Amylase total I.U. I.U./kg	
Duration < 5 yrs. (17)	188 ± 80	134 ± 45*	2.5 ± 0.9	83.2 ± 18.3***	12,870 ± 8,370**	252 ± 188*
Duration ≥ 5 yrs. (13)	158 ± 59	126 ± 52*	2.2 ± 0.9**	93.9 ± 17.2	11,520 ± 6,370**	210 ± 128*

Difference statistically significant from normal control at levels of  $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$  and  $p < 0.001^{***}$

および糖尿病をそれぞれ 50 歳未満群 (平均年齢 32.7 歳および 38.1 歳) と, 50 歳以上群 (平均年齢 58.6 歳および 61.9 歳) に分けて成績を比較した。

Table 3 に示すごとく, 対照群における 50 歳未満と 50 歳以上の膵液量, 最高重炭酸濃度およびアミラーゼ排出量を比較すると両者の間には差異を認めない。しかし 50 歳未満の対照群と糖尿病群, 50 歳以上の対照群と糖尿病群をそれぞれ比較すると, 50 歳未満の比較的若年の糖尿病では膵液量, 最高重炭酸濃度およびアミラーゼ排出量のいずれも対照に比べて有意の減少を示すが, 50 歳以上群では糖尿病と対照の間には有意の差を認めない。

#### 4. 血糖コントロールの良否と膵外分泌機能

P-S テスト施行時の血糖値を指標として, 血糖値 150 mg/100 ml 未満 (123 ± 18 mg/100 ml) の 15 例をコントロ

ール良好群とし, 血糖値 150 mg/100 ml 以上 (227 ± 68 mg/100 ml) の 15 例をコントロール不良群としてその外分泌機能を比較した。

Table 4 に示すごとく, 膵液量, 最高重炭酸濃度およびアミラーゼ排出量は両群の間に有意の差を認めない。しかし, 表示のごとく, 対照群との間にはそれぞれ有意の差を示す。

#### 5. 罹病期間と膵外分泌機能

糖尿病の罹病期間と外分泌機能との関連性を分析するため, 罹病期間 5 年未満 (平均 2.4 年) の 17 例と, 5 年以上 (平均 12.1 年) の 13 例に分けて比較した。

Table 5 に示すごとく, 膵液量およびアミラーゼ排出量は 5 年以上群が 5 年未満群よりもやや低い傾向を示し, 最高重炭酸濃度は 5 年未満群が減少傾向を示したが, いずれにも有意差は認めない。

両群の変化を対照群と比べると、5年未満群の体重 kg 当り膵液量および5年以上群の最高重炭酸濃度は対照群と有意差は認めず、その他はいずれも有意の減少を示した。

#### 6. 糖尿病合併症と膵外分泌機能

糖尿病における主要な合併症である retinopathy, neuropathy, および nephropathy の有無と膵外分泌機能との関係を検討した。

##### 1) Retinopathy との関係

眼底変化の指標としては Scott 分類により、0~I の所見を示した 17 例と、II~III の 13 例について、その外分泌機能を比較した。

Table 6 (a) に示すごとく、膵液量ならびにアミラーゼ排出量は Scott II~III 群では 0~I 群に比べて減少傾向を示したが有意差はない。最高重炭酸濃度は両群で全く差異を認めない。

両群の変化を対照群と比較すると、Scott 0~I 群の体重 kg 当りアミラーゼ排出量を除き、いずれにも有意の減少が認められた。

##### 2) Neuropathy との関係

諸種腱反射の変化、腓腹筋肉痛および振動覚異常等により neuropathy の有無を判定したが、neuropathy 陰性の 13 例と陽性の 17 例に分けてその外分泌機能を比較した。

Table 6 (b) に示すごとく、膵液量およびアミラーゼ排出量は neuropathy 陽性群では陰性群に比べて減少傾向を示したが有意差はみられない。最高重炭酸濃度は両群間には全く差異を認めない。

両群の変化を対照群と比較すると、neuropathy 陰性群では最高重炭酸濃度のみが有意の減少を示し、膵液量およびアミラーゼ排出量は減少傾向を示すに止まる。neuropathy 陽性群では膵液量、最高重炭酸濃度およびアミラーゼ排出量のすべてに有意の減少がみられた。

##### 3) Nephropathy との関係

蛋白尿の持続、PSP テストの異常あるいは血中 BUN 値の上昇等を指標として、nephropathy 陽性群 9 例と陰性群 21 例について比較した。

Table 6 (c) に示すごとく、膵液量およびアミラーゼ排出量はいずれも nephropathy 陽性群では陰性群に比べて有意ではないが増加傾向を示す。最高重炭酸濃度にはほとんど差異を認めない。

両群にみられる変化を対照群のそれと比較すると、nephropathy 陰性群では膵液量、最高重炭酸濃度およびアミラーゼ排出量は共に有意の減少を示したが、nephropathy 陽性群では最高重炭酸濃度を除いて膵液量、アミラーゼ排出量は減少傾向を示すにとどまった。

Table 6 Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus from view of the complications

Subjects (no.)	FBS mg/100 ml	Volume		Max. Bicarbonate mEq/l	Amylase	
		total ml	ml/kg		total I.U.	I.U./kg
(a) Retinopathy						
Scott 0-I (17)	182 ± 82	134 ± 45*	2.5 ± 0.9*	88.3 ± 22.5*	13,440 ± 7,530**	261 ± 177
Scott II-III (13)	167 ± 59	126 ± 52*	2.3 ± 0.9*	88.3 ± 13.3**	10,770 ± 7,430**	198 ± 141**
(b) Neuropathy						
negative (13)	198 ± 86	135 ± 43	2.5 ± 0.9	88.9 ± 20.6**	15,190 ± 8,460	295 ± 194
positive (17)	158 ± 55	127 ± 51**	2.3 ± 0.9**	88.0 ± 17.4**	10,060 ± 5,960***	187 ± 121***
(c) Nephropathy						
negative (21)	172 ± 74	126 ± 41**	2.2 ± 0.7**	87.6 ± 21.3*	11,360 ± 6,950***	208 ± 150**
positive (9)	185 ± 71	141 ± 61	2.8 ± 1.2	89.8 ± 10.7*	14,450 ± 8,640	294 ± 186

Difference statistically significant from normal control at levels of  $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$  and  $p < 0.001^{***}$

Table 7 Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus from view of the groups with and without Insulin treatment

Subjects (no.)	FBS mg/100 ml	Volume		Max. Bicarbonate mEq/l	Amylase	
		total ml	ml/kg		total I.U.	I.U./kg
Insulin group (13)	167 ± 63	112 ± 37**	2.3 ± 0.9*	86.5 ± 16.6**	13,850 ± 8,530*	294 ± 199
No-insulin group (17)	181 ± 80	145 ± 50	2.5 ± 0.9*	90.0 ± 20.1*	11,090 ± 6,580***	188 ± 117***

Difference statistically significant from normal control at levels of  $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$  and  $p < 0.001^{***}$

## 7. Ins 治療の有無と膵外分泌機能

膵外分泌機能に対する Ins 投与の影響をみる目的で、比較的軽症の Ins を用いない治療群と Ins 治療群とに分けてその外分泌機能を比較した。

Table 7 に示すごとく、まず総液量は非 Ins 治療群  $145 \pm 50 \text{ ml}$ 、体重 kg 当り液量は  $2.5 \pm 0.9 \text{ ml/kg}$  に対して、Ins 治療群ではそれぞれ  $112 \pm 37 \text{ ml}$  および  $2.3 \pm 0.9 \text{ ml/kg}$  といずれも減少傾向を示し、最高重炭酸濃度もそれぞれ  $90.0 \pm 20.1 \text{ mEq/l}$  および  $86.5 \pm 16.6 \text{ mEq/l}$  と Ins 治療群が減少傾向を示した。これに対し総アミラーゼおよび体重 kg 当り排出量は Ins 治療群では  $13,850 \pm 8,530 \text{ I.U.}$  および  $294 \pm 199 \text{ I.U./kg}$  で非 Ins 治療群のそれと比較して逆に高値を示した。両群の変化を対照群と比較すると、非 Ins 治療群では総液量を除きいずれも有意の減少を示したが、Ins 治療群は体重 kg 当りアミラーゼ排出量はかなり高い値を示し、対照との間に有意の減少を認めなかった。

## 小 括

種々の病態を含む糖尿病患者 30 例を対象とし、現在膵外分泌機能検査法の中では最も信頼度が高いとされている P-S テストを実施してその膵外分泌機能の変動を追究した。

文献的には古くからその場合の外分泌機能異常を説くものがある一方、これを否定するものもあって一定しない。さらに機能異常の内容についても必ずしも一致したものではない。ここにおいて病態の諸因子ごとにこれらの結果を吟味することとした。その結果、膵液量、最高重炭酸濃度およびアミラーゼ排出量はいずれも正常人対照に比較して糖尿病では有意の減少を示したので、さらにその機序を知るためにそれらの性別、年齢別、血糖コントロールの良否、罹病期間、糖尿病合併症および Ins 治療の有無等について関連性を検討した。

まず性別では、女性糖尿病群は膵液量、体重 kg 当りアミラーゼ排出量にやや男性糖尿病群よりも増加傾向を示し、最高重炭酸濃度はむしろ減少を示すが、これらのいずれにも有意の差はなかった。

年齢別にこれをみると、50 歳未満の比較的若年糖尿病群が 50 歳以上の成人糖尿病群よりも膵液量、アミラーゼ排出量および最高重炭酸濃度のいずれも低値を示し、対照との間に有意の減少を認めるが、50 歳以上群では有意の差を示さない。

次に血糖値  $150 \text{ mg/100 ml}$  未満のコントロール良好群とそれ以上のコントロール不良群とに分けると、両群間に有意差はなく、血糖値の高い群では膵外分泌機能の低下は認められなかった。

罹病期間について比較すると、5 年以上群では膵液量およびアミラーゼ排出量は 5 年未満群より低い傾向を示すが有意ではなく、最高重炭酸濃度はかえって高値を示すなど必ずしも一定しない。

しかしいわゆる diabetic triopathies 合併の有無別に観察すると、これら合併症を有する群と無い群との間では、最高重炭酸濃度は全く変わらず、膵液量とアミラーゼ排出量は retinopathy および neuropathy 合併群では低い傾向を示し、nephropathy 合併群では逆に高値を示した。

最後に Ins 治療を行っている群とこれを用いない群とを比較すると、Ins 治療群は非 Ins 治療群に比較して膵液量および最高重炭酸濃度は減少傾向を示すにもかかわらず、アミラーゼ排出量に関しては総アミラーゼおよび体重 kg 当りアミラーゼ排出量共に増加傾向を示す点が注目された。すなわち対照と両群を比較すると Ins 治療群では非 Ins 治療群よりも総液量は低下しているが、体重 kg 当りアミラーゼ排出量はかえって増加し、対照との間に有意の差を認めない。

以上を要約すると膵外分泌機能低下の因子としては、若年性変化、糖尿病合併症の併発および Ins 治療群における膵液量の低下があり、逆に Ins 治療群におけるアミラーゼ排出量の増加、nephropathy 合併群の膵液量およびアミラーゼ排出量の増加をあげることが出来る。これらの知見をより明らかにするために、さらに動物実験によってその機序の解明を図った。

## II 動物実験

臨床的に観察された糖尿病の膵外分泌機能低下をさらに追求する目的で、モデル実験として streptozotocin<sup>11)</sup> 投与急性糖尿病ラットを作製し、インスリン欠乏状態が膵外分泌機能に与える影響を観察し、同時にこれに対する Ins 投与の影響も検討した。またこのさいの血中 Ins および Glu 分泌動態の変動も検討した。

## 実験方法

### 1. 糖尿病ラットの作製

ウイスター系雄ラット体重  $180 \sim 250 \text{ g}$  を用い、streptozotocin (STZ, Upjohn Lab.)  $55 \text{ mg/kg}$  を頸静脈より注射し、尿糖陽性のもののみを選び、7~10 日後に実験に供した。

### 2. 膵外分泌機能検査

絶食 16 時間後に、ウレタン ( $0.5 \text{ g/kg}$ ) 麻酔を行い、腹部正中線で切開して内径  $0.5 \text{ mm}$  のポリエチレンチューブを胆膵管の十二指腸端より挿入して膵液流出管とした。また肝門部に近い胆管にもチューブを挿入して胆汁を排出しその混入を防いだ。

膵液量はチューブに流出した長さを計測してその液量を算出した。また膵アミラーゼ測定は菅野の方法<sup>12)</sup>に従い、肝側より総胆管に挿入したカニューレを通して生理的食塩水を0.5 ml/10 min. の速度で膵液を洗い出し、その一部をアミラーゼ活性測定に供した。

PZ および Sec はいずれも10 U/kgを大腿静脈より注射し、投与前10分間、投与後10分ずつ30分間の計40分間の膵液量およびアミラーゼ排出量を測定した。血糖、Ins および Glu 測定用採血は頸静脈より行った。

### 3. アルギニン負荷試験

10% アルギニン (栄研) 1 ml を頸静脈より注射し、投与前、投与後1分、3分および5分目に対側頸静脈より採血した。

### 4. Ins および Glu の測定

血中 Ins は RIA キット (Dainabot Ltd.) を用い、Glu は <sup>125</sup>I で標識を施し、膵特異抗体としては 30 K (Unger) を用いた。なおいずれについてもポリエチレングライコールによる RIA 法<sup>13,14)</sup>で測定した。

## 実験成績

### 1. STZ 糖尿病ラットにおける体重および血糖値の変化

Table 8 に示すごとく、糖尿病ラットの体重は  $204 \pm 41$  g と対照ラットの  $216 \pm 12$  g に比べて平均12gの体重減少を示すのみであるが、これは実験時の両群の体重がほぼ同程度となるように対照ラットを選んだためであり、実際には STZ 投与後7~10日間で約40~60gの体重減少を認めた。

実験時の血糖値は、糖尿病群で  $516 \pm 166$  mg/100 ml と対照群の  $116 \pm 16$  mg/100 ml に比べて著明な高血糖を示

**Table 8** *Changes of body weights and blood sugar levels in streptozotocin-induced diabetic rats*

Subjects (no.)	Body weight (g)	Blood sugar (mg/100 ml)
Control rat (12)	$216 \pm 12$	$116 \pm 16$
Diabetic rat (14)	$204 \pm 41$	$516 \pm 166$

した。

### 2. STZ 糖尿病ラットにおける Sec 負荷による膵液量の変化

Table 9 に示すごとく、Sec 投与前10分間の膵液量は、糖尿病群では  $5.1 \pm 2.9$   $\mu$ l で対照群の  $4.0 \pm 0.8$   $\mu$ l に比べて差異を認めない。Sec 負荷後30分目までの各10分間の分画では糖尿病群がやや減少し、全分画40分間の総液量は糖尿病群で  $56.4 \pm 14.4$   $\mu$ l と対照群の  $68.6 \pm 14.3$   $\mu$ l に比べて減少傾向を示したが有意ではなかった。

### 3. STZ 糖尿病ラットにおける PZ 負荷による膵アミラーゼ排出量の変化

Table 10 および Fig. 1 に示すごとく、PZ 投与前10分間の膵アミラーゼ排出量は糖尿病群では  $5 \pm 5$  I.U. と対照群の  $15 \pm 10$  I.U. に比べてすでに減少傾向を示し、PZ 負荷後10分および20分目までの各10分分画ではそれぞれ  $218 \pm 165$  I.U. および  $75 \pm 55$  I.U. と対照群の  $1,534 \pm 957$  I.U. および  $739 \pm 653$  I.U. に比べて有意の減少 ( $p < 0.025$  および  $p < 0.05$ ) を示した。全分画40分間の総アミラーゼ排出量は糖尿病群では  $325 \pm 207$  I.U. と対照群の  $2,391 \pm 1,589$  I.U. と比べて有意の減少 ( $p < 0.025$ ) を示した。

**Table 9** *Changes of volume of pancreatic juice after secretin administration in streptozotocin-induced diabetic rats*

Subjects (no.)	Basal $\mu$ l/-10-0	After Sec administration			Total Volume $\mu$ l/40 min.
		$\mu$ l/0-10	$\mu$ l/10-20	$\mu$ l/20-30	
Control rat (5)	$4.0 \pm 0.8$	$22.2 \pm 9.7$	$28.3 \pm 5.7$	$14.1 \pm 3.1$	$68.6 \pm 14.3$
Diabetic rat (8)	$5.1 \pm 2.9$	$15.4 \pm 10.8$	$23.7 \pm 4.0$	$12.2 \pm 3.9$	$56.4 \pm 14.4$

**Table 10** *Changes of pancreatic amylase output after pancreozymin administration in streptozotocin-induced diabetic rats*

Subjects (no.)	Basal I.U./-10-0	After PZ administration			Total Output I.U./40 min.
		I.U./0-10	I.U./10-20	I.U./20-30	
Control rat (7)	$15 \pm 10$	$1,534 \pm 957$	$739 \pm 653$	$102 \pm 122$	$2,391 \pm 1,589$
Diabetic rat (5)	$5 \pm 5$	$218 \pm 165^{**}$	$75 \pm 55^{*}$	$27 \pm 30$	$325 \pm 207^{**}$

Difference statistically significant from control rat at levels of  $p < 0.05^{*}$  and  $p < 0.025^{**}$

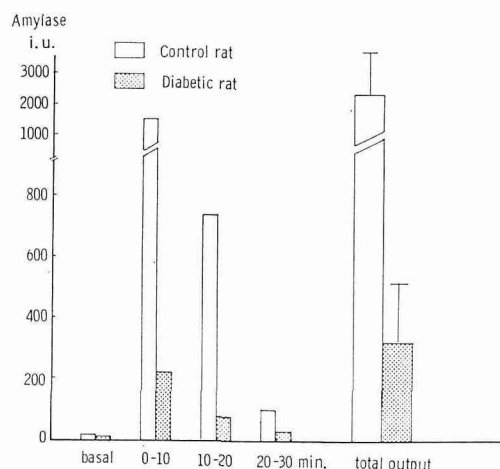


Fig. 1 Pancreatic amylase output after PZ administration in diabetic rats.

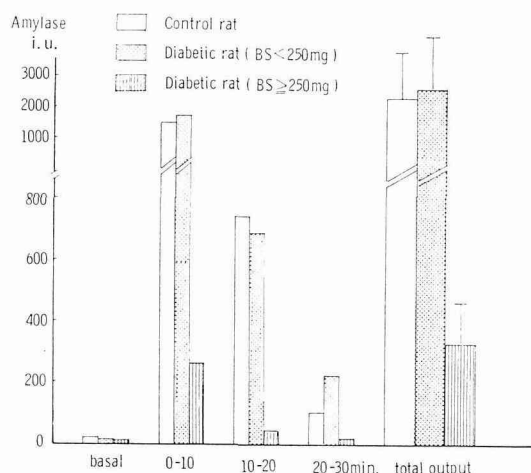


Fig. 2 Pancreatic amylase output after PZ administration in diabetic rats treated with insulin.

#### 4. STZ 糖尿病ラットにおける Ins 投与による膵アミラーゼ排出量の変化

STZ 糖尿病ラットに対してレンテ Ins (Novo Ind.) 4 U/頭を STZ 投与後 2 日目より実験前日まで皮下注射し、膵アミラーゼ排出に対する Ins 投与の影響をみた。このさいの対象ラットはあらかじめ確実に尿糖陽性のものを選んだ。

Table 11 および Fig. 2 に示すごとく、Ins 投与を施した糖尿病群においても、対照群と比べて PZ 負荷後 30 分目を除く各分画で膵アミラーゼ排出量は減少傾向を示し、全分画中でも前者で減少傾向を認めた。このさい個々のラットにおける変動が大きいため、これを血糖値 250 mg/100 ml 未満の比較的血糖値の低いコントロール良好群 (血糖値  $169 \pm 58$  mg/100 ml) と、250 mg/100 ml 以上のコントロール不良群 (血糖値  $344 \pm 77$  mg/100 ml) とに分けて検討した。

コントロール良好群のアミラーゼ排出量は各分画で対照群に比べて差異を認めないかあるいはやや増加傾向を示し、全分画においてもわずかながら増加している。一方コントロール不良群では、PZ 負荷後 10 分および 20 分目で対照群に比べて有意の減少 ( $p < 0.025$  および  $p < 0.05$ ) を示し、全分画のアミラーゼ排出量は  $326 \pm 136$  I.U. で対照群の  $2,391 \pm 1,589$  I.U. に比べて有意の減少 ( $p < 0.025$ ) を示した。

コントロール良好群と不良群を比較すると、PZ 負荷後 10 分目および全分画において不良群は有意の減少 (いずれも  $p < 0.05$ ) を示した。

#### 5. STZ 糖尿病ラットにおける血中 Ins および Glu 動態

膵外分泌機能検査施行時の血中 Ins および Glu の変動を観察した。

Table 12 に示すごとく、血中 Ins は糖尿病群で  $14.3 \pm 6.3 \mu\text{U/ml}$  と対照群の  $29.5 \pm 16.6 \mu\text{U/ml}$  に比べて約  $\frac{1}{2}$  に減少したが有意性は示さなかった。一方 Glu は糖尿病群

Table 11 Changes of pancreatic amylase output after pancreozymin administration in diabetic rats treated with insulin

Subjects (no.)	Blood Sugar mg/100 ml	Basal I.U./-10-0	After PZ administration			Total Output I.U./40 min.
			I.U./0-10	I.U./10-20	I.U./20-30	
Control rat (7)	$115 \pm 16$	$15 \pm 10$	$1,534 \pm 957$	$739 \pm 653$	$102 \pm 122$	$2,391 \pm 1,589$
Diabetic rat (10)	$256 \pm 112$	$9 \pm 9$	$964 \pm 955$	$364 \pm 638$	$119 \pm 307$	$1,456 \pm 1,686$
BS < 250 mg (5)	$169 \pm 58$	$12 \pm 9$	$1,666 \pm 896$	$685 \pm 810$	$223 \pm 431$	$2,585 \pm 1,788$
BS ≥ 250 mg (5)	$344 \pm 77$	$6 \pm 8$	$262 \pm 129^{**\#}$	$43 \pm 45^*$	$16 \pm 12$	$326 \pm 136^{**\#}$

Difference statistically significant from control rat at levels of  $p < 0.05^*$  and  $p < 0.025^{**}$  and from good controlled rat at levels of  $p < 0.05^\#$



**Table 12** *Changes of immunoreactive glucagon (G), insulin (I) and G/I molar ratio in streptozotocin-induced diabetic rats*

Subjects (no.)	Glucagon pg/ml	Insulin μU/ml	G/I Molar ratio
Control rat (12)	123 ± 37	29.5 ± 16.6	0.23 ± 0.14
Diabetic rat (14)	105 ± 33	14.3 ± 6.3	0.38 ± 0.19

では  $105 \pm 33$  pg/ml と対照群の  $123 \pm 37$  pg/ml との間に差異を認めない。しかし Ins (I) と Glu (G) のモル比 (G/I) でみると、糖尿病群では  $0.38 \pm 0.19$  と対照群の  $0.23 \pm 0.14$  に比べて上昇傾向を示した。

**Table 13** *Changes of blood sugar and immunoreactive glucagon after arginine administration in streptozotocin-induced diabetic rats*

Subjects (no.)		Time after arginine administration (min.)			
		0	1	3	5
Control rat (10)	BS (mg/100 ml)	182 ± 23	185 ± 26	188 ± 25	187 ± 23
	Glucagon (pg/ml)	121 ± 38	256 ± 117	368 ± 115	350 ± 106
Diabetic rat (10)	BS (mg/100 ml)	352 ± 119	357 ± 115	368 ± 106	394 ± 128
	Glucagon (pg/ml)	128 ± 62	569 ± 328*	611 ± 463	439 ± 301

BS: blood sugar

Difference statistically significant from control rat at levels of  $p < 0.025^*$

## 小 括

臨床的に糖尿病患者にみられる膵外分泌機能低下の機序を追究する目的で、STZ による急性糖尿病ラットを作製し、その膵外分泌機能を検討した。その結果、Sec 負荷による膵液量は糖尿病ラットでは対照ラットに比べて減少傾向を示すに止まるが、PZ 負荷による膵アミラーゼ排出量は著明かつ有意の減少を示した。次いで糖尿病ラットに Ins 投与を行ったさいの膵アミラーゼ排出量の変化をみると、Ins 投与を行わない場合に比べてアミラーゼ排出量は増加した。さらにこれをコントロール良好群と不良群とに分けて比較すると、コントロール良好群では対照ラットと全く変らないアミラーゼ排出量を示し、不良群では有意の減少を認めた。

一方糖尿病ラットの膵内分泌機能との関係を見るために、血中 Ins および Glu を測定すると、糖尿病ラットでは Ins は対照ラットに比べてかなりの減少を示したが、Glu は空腹時には対照ラットとの間に差異を認めなかった。しかしこれを G/I モル比の上からみると、糖尿病ラッ

## 6. アルギニン負荷による血糖および Glu の変化

前述のごとく、糖尿病群で Glu の上昇が認められなかったことから、アルギニン負荷を行い、血糖と Glu の変動を観察した。

Table 13 に示すごとく、糖尿病群の血糖値はアルギニン注射前の  $352 \pm 119$  mg/100 ml に対し、注射後 5 分目には  $394 \pm 128$  mg/100 ml に上昇したが、対照群では、前値  $182 \pm 23$  mg/100 ml に対し、5 分目では  $187 \pm 23$  mg/100 ml とその増加は少ない。一方 Glu は糖尿病群の前値は  $128 \pm 62$  pg/ml と対照群の  $121 \pm 38$  pg/ml に比べて差異を認めないが、アルギニン負荷後は急速に上昇し、1 分目  $569 \pm 328$  pg/ml、3 分目  $611 \pm 463$  pg/ml を示し、1 分目では対照群の  $256 \pm 117$  pg/ml に比べて有意の上昇 ( $p < 0.025$ ) を示した。

トでは上昇傾向を示し、アルギニン負荷を行うと、血中 Glu は対照ラットに比べて有意の上昇を示した。

## 総括ならびに考按

膵には消化に関与する外分泌組織とインスリンやグルカゴンを分泌する内分泌組織が共存しているが、その意義については久しく不明であった。近年ようやく膵内外分泌の関連性が注目され、その一部が次第に明らかにされつつある。

糖尿病における膵外分泌機能に関する研究は古くよりなされ<sup>1-5)</sup>、最近でもいくつかの発表がみられるが<sup>6,15-20)</sup>、それらの多くは糖尿病の膵外分泌機能になんらかの異常を認めたとしている。すなわち Vacca ら<sup>6)</sup> は Sec テストを用い、糖尿病患者の 47.3% に重炭酸濃度の低下を認め、Lähdevirta<sup>15)</sup> も 50% に膵液量・重炭酸濃度の低下を認めたとし、さらに P-S テストを用いた Chey ら<sup>16)</sup> の成績ではアミラーゼ排出量 37.5%、膵液量 20.8% および重炭酸濃度 4.0% に減少を認め、とくに若年型糖尿病では著明なアミラーゼ排出量減少を示したとしている。最近では Baron



ら<sup>17)</sup>, Domschke ら<sup>18)</sup> も同様の結果を報告し、本邦でも大宮は<sup>19)</sup> Sec テストで膵液量 24.4%, アミラーゼ排出量 15.4% および重炭酸濃度 14.1% の減少を認め、山形ら<sup>20)</sup> は若年例および Ins 治療例で Sec テストの高い異常率を報告している。

以上のごとく、文献的には糖尿病の膵外分泌機能低下を認める報告は多いが、その異常因子としては、最高重炭酸濃度の低下を主とするもの、あるいはアミラーゼ排出量ないし膵液量減少をその特徴的变化とするもの等がある一定しない。

一方糖尿病の膵外分泌機能に異常を認めないとする報告もみられるが<sup>21-23)</sup>、これらの報告は必ずしも多数例について行われたものではなく、また対象の選択法や外分泌機能テストの方法的問題も考えられる。

今回の成績においてはアミラーゼ排出量、最高重炭酸濃度および膵液量のいずれも有意の低下を認めたことから、糖尿病においては膵外分泌機能の障害がなんらかの形で存在することは明らかである。

そこで糖尿病の膵外分泌機能の低下の機序を解明するために、これを性別、年齢別、空腹時血糖からみたコントロールの良否、罹病期間の長短、合併症の有無および Ins 治療の有無に分けて分析を試みた。その結果これらの因子の中ではいずれも有意の差異を認めることは出来なかったが、対照群との間の推計学的比較において、膵外分泌機能の低下は 50 歳未満の若年群における 3 因子の低下、retinopathy および neuropathy 合併例におけるアミラーゼ排出量の低下および Ins 治療群において膵液量の低下に差がみられ、逆に Ins 治療群においてはアミラーゼ排出量の増加、nephropathy 合併例においては膵液量とアミラーゼ排出量の増加という現象が認められた。

糖尿病態は Ins の絶対的・相対的不足によってもたらされることは周知の通りである。したがって糖尿病で膵外分泌機能の低下がみられるとすれば、その病態が重症であるほどその低下も強くおこることが予想される。その意味において、比較的若年群、合併症の強い群および Ins 治療群は重症例を多く含むことから膵外分泌機能低下がより強くみられることは当然であるが、注目されることは、Ins 治療群においてアミラーゼ排出量に改善がみられたことや nephropathy 合併例において膵液量とアミラーゼ排出量の増加傾向が認められたことである。

Ins 治療群と非 Ins 治療群とを比較すると、前者は Ins 注射を必要とすることから、食餌療法や経口糖尿病剤で治療を受けている後者よりも比較的重症糖尿病群である。事実膵液量と最高重炭酸濃度はいずれも非 Ins 治療群よりも低い傾向が認められる。しかしアミラーゼ排出量

は逆に増加しており、これは Ins 投与がアミラーゼ排出に好影響をもたらししていることを示唆する。

次に nephropathy 合併例においてもアミラーゼ排出量と膵液量の増加を認めたが、nephropathy 合併 9 例中 Ins 治療を行っているものは 7 例であり、非合併 21 例中 6 例に比べてその比率が高い。したがって当然 Ins 治療の影響もあると考えられる。しかしこの場合に考えられることはガストリンの分解・代謝に関連して、腎機能障害のある場合にはその分解が遅延して高ガストリン血症を来すことが明らかにされており<sup>24)</sup>、同様に外因性 PZ あるいは Sec の分解低下によってそれらのホルモン作用がより強く発現する可能性を示すものかも知れない。

さて糖尿病における膵外分泌機能低下をもたらす因子について文献的にみると、Fikry ら<sup>25)</sup> は老年者の膵機能は低下しているとし、Jones ら<sup>1)</sup> は重症 acidosis を示した例に Ins 治療を行い、膵酵素活性の改善をみ、さらに Lähdevirta<sup>15)</sup> は <sup>75</sup>Se-selenomethionine のとり込みが Ins 治療例では不良のものが多くとしている。山形ら<sup>20)</sup> は重症例、罹病期間の長い例、若年例および Ins 治療例で Sec テストの高い異常率を報告している。Pollard ら<sup>5)</sup> も罹病期間との関係を指摘している。しかし Chey ら<sup>16)</sup> は罹病期間、重症度および Ins 使用量と膵外分泌異常との間には有意の関連性を認めないとし、Vacca ら<sup>6)</sup> も加齢と共に異常率は増加するが、性別、罹病期間、Ins 治療および肥満との関係を否定している。

これらの報告にみられる成績は必ずしも一致しないが、臨床的に Ins 治療でアミラーゼ排出の改善を報告したものは見当たらない。本論文では特に Ins 使用の有無を検討することに重点をおき、Ins 治療群と非 Ins 治療群とに分けて観察を行った結果、その事実を明らかにすることが出来たと考える。

ところで以上の臨床知見、すなわち糖尿病における膵外分泌機能低下と Ins が膵アミラーゼ排出に好影響を与えることをさらに追究するため、STZ 糖尿病ラットを用いてモデル実験を行った。

その結果、糖尿病ラットでは PZ 負荷によるアミラーゼ排出量は有意の減少を示し、これに Ins 投与を行うと Ins 投与を行わない場合に比べてアミラーゼ排出量の増加がみられ、前述の臨床成績を完全に裏づける結果を得た。

実験糖尿病の膵外分泌機能を検討した報告は極めて少ないが、安東ら<sup>26)</sup> も STZ 糖尿病ラットにおいては膵液量および重炭酸濃度は正常ラットとの間に差異はなく、アミラーゼ排出量のみが著明に減少したと報告している。

今回の成績で Ins 投与を施した糖尿病ラットでは明らかにアミラーゼ排出量の上に著しい改善を示したが、

Abdeljlil ら<sup>27)</sup> および Palla ら<sup>23)</sup> はアロキサン糖尿ラットで Ins 治療により膵アミラーゼ含量が改善されたとし、これは Ins のアミラーゼ合成亢進によるものであろうと述べている。また Söling ら<sup>29)</sup> もアロキサンおよび STZ 糖尿病ラットの各膵酵素活性の変動を観察しているが、膵アミラーゼ含量に関してはいずれの糖尿病ラットでも著明に減少し、Ins 投与を行うと正常レベルまで回復することを認めており、その機序としてアミラーゼ RNA の合成に関連した早期効果と、外分泌細胞のブドウ糖利用を促進する間接効果をあげており、いずれも最終的にはアミラーゼ合成の促進作用をうながすものと推測している。さらに Danielson<sup>30)</sup> はマウスを飢餓状態におくことにより膵アミラーゼ含量と血糖値および血中 Ins が平行して減少し、食餌投与によっていずれもが上昇することを認めているが、この点も Ins と膵アミラーゼが密接な関係を有することを示している。

Ins の膵アミラーゼ排出促進に関連して考慮すべきことは Ins 自体の作用ではなく、低血糖を介する間接的効果の可能性である。Couture ら<sup>31)</sup> も迷走神経切断や幽門結紮を行ったラットの実験から、Ins によるアミラーゼ排出亢進は副交感神経の刺激、とくにガストリン作用によるものではないかと推測している。しかし今回の成績では実験当日に Ins 注射を行っておらず低血糖の状態は考えられず、また臨床実験においても Ins 治療群で低血糖は観察されていないから、低血糖を介するアミラーゼ排出亢進の機序は考え難い。

ところで Ins 投与ラット群のアミラーゼ排出改善に関して、血糖値の改善群と不良群とに分けて比較すると前者でアミラーゼ排出の著しい改善がみられたが、後者では改善が認められなかった。この事実はブドウ糖利用障害の関与も無視出来ないことを示すものであるが、コントロール良好群では正常ラットよりもむしろ排出量の増加傾向を示した事実、また臨床的にも Ins 治療群と非 Ins 治療群を比較すると、アミラーゼ排出の改善は Ins 投与の有無と密接な関係を示すが、血糖値とはほとんど関係を認めなかった事実から、アミラーゼ排出の相違は投与した外因性 Ins の血中濃度のいかににより生ずると考える方が妥当であろう。事実上田ら<sup>32)</sup> は正常ラットに Ins を投与して PZ に対する膵アミラーゼ排出量に明らかな上昇を認めている。Ins が膵外分泌機能へ直接的な促進効果を示すならば、そのことと同時に Glu の分泌動態も密接に関係することが予想される。最近では糖尿病における Glu の演ずる役割が注目されているばかりでなく<sup>33~35)</sup>、Glu が膵外分泌機能を抑制することが臨床的<sup>36)</sup>・実験的<sup>37)</sup>に知られている。したがって糖尿病にみられる絶対的もしくは相対

的な高 Glu 血症が膵外分泌機能を抑制していることも十分に考えられる。今回の成績では空腹時 Glu は対照ラットと差異を認めなかったが、これに関連して Amherdt ら<sup>38)</sup> は STZ 50-60 mg/kg を投与して生ずる非ケトン性の軽症糖尿病ラットでは血中 Glu の上昇は認められないとしており、本実験に関しては糖尿病の重症度との関係が推測される。しかし G/I モル比の上からは明らかに糖尿病ラットでは上昇が認められることやアルギニン負荷では有意の上昇を示した点は、Glu が外分泌機能に影響を与えている可能性も十分考慮すべきであろう。

糖尿病にみられる膵外分泌機能異常の機序に関しては、膵病変による一次性変化か、あるいは随伴する二次性変化であるか従来より議論のあるところである。前者については、いわゆる潜在性膵炎の存在を指摘するもの<sup>9)</sup>もあるが、日常臨床的に観察している糖尿病でそのような例が多いとは考え難く、膵線維化<sup>7)</sup>についても糖尿病性細小血管障害ないし硬化性変化<sup>8)</sup>による二次性変化によるとされている。今回の臨床的ならびに動物実験から得られた結果では、糖尿病では PZ に対する膵アミラーゼ排出の減少が高頻度にあられ、これは Ins 投与によって改善される点から、Ins の腺房細胞系に対する密接な関連性を示すことが認められた。このことは糖尿病にみられる膵外分泌機能の異常には Ins の膵外分泌系に対する生理作用の不足によっておこることを示唆するものである。

しかし、むしろ重症糖尿病や糖尿病性合併症を有する例で膵外分泌機能異常の多いことは当然のことながら、糖尿病性細小血管障害による膵変化、あるいはブドウ糖利用障害等の二次性変化も無視出来ないことは言うまでもない。

膵に内外分泌腺の共存する意義については Henderson<sup>39)</sup> はラ氏島の比較発生学的な検討から、ラ氏島ホルモンは高濃度の状態で外分泌部に流入するのであろうと述べ、外分泌細胞に対して何らかの作用を及ぼしている可能性を指摘している。最近、藤田<sup>40)</sup> はラ氏島に行く輸入血管が最終的には膵外分泌部に灌ぐことを形態学的に確かめて Henderson の仮説を実証しているが、今回の臨床的ならびに動物実験の成績はこれを病態生理学的側面から裏づけたものと考えられる。

## 結 論

糖尿病の膵外分泌機能を検討し、その変化の機序を追求する目的で、臨床的ならびに動物実験を行い以下の成績を得た。

1. 糖尿病患者では、膵液量、最高重炭酸濃度およびアミラーゼ排出量のいずれも有意の減少が認められた。
2. 性別においては一定の傾向は認めず、年齢別には 50

歳未満の若年群で膵液量およびアミラーゼ排出量の減少傾向がみられた。

3. 血糖コントロールの良否、罹病期間の面では関連性を認めなかった。

4. 合併症との関係では、retinopathy あるいは neuropathy を伴うものは膵液量およびアミラーゼ排出量の減少傾向を示したが、nephropathy を有する例では逆に増加傾向を示し、腎におけるホルモン代謝との関係を推測させた。

5. Ins 治療群では非 Ins 治療群に比べて、膵液量および最高重炭酸濃度が減少を示すにもかかわらず、アミラーゼ排出量は増加傾向を示した。

6. 以上の事実は STZ による糖尿病罹患ラットについても臨床知見同様に再現され、糖尿病群での膵外分泌機能障害はとくに PZ 刺激による膵アミラーゼ排出量減少の上で著明にみられた。

7. これに Ins 投与を施すと、血糖値がコントロールされた群では対照群に比べてアミラーゼ排出量は増加傾向を示し、コントロール不良群では著明な減少が持続した。

8. なお糖尿病群の空腹時の血中 Ins は対照群に比べて減少を示したが、Glu に関しては差異を認めなかった。しかしこれを G/I モル比でみると糖尿病群での上昇が認められ、この点はアルギニン負荷において著明で、有意の上昇が認められた。

以上より、糖尿病患者では膵外分泌機能低下を伴うことが少なく、その機序としては Ins 作用不足によるブドウ糖利用障害や糖尿病性細小血管障害による膵の二次性変化が関係する点も無視出来ないが、主要な要因は Ins の膵外分泌機能への直接的な促進作用の低下によるものと考えられる。同時にそのさいの Glu の分泌異常が膵外分泌機能に対して抑制的に作用する可能性も推測された。

稿を終えるにあたり、ご懇篤なるご指導ご校閲を賜った和田武雄教授に深謝致しますと共に、終始直接ご教示ご助言をいただいた大原弘通助教授、鬼原彰講師に心より感謝致します。また研究にご協力いただいた教職員各位に深謝します。

本研究の一部は文部省科学研究助成金(和田)により行われた。

(昭和 51. 8. 26 受付)

## 文 献

- 1) Jones, C. M., Castle, W. B., Mulholland, H. B. and Bailey, F.: Pancreatic and hepatic activity in diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* **35**, 315-336 (1925).
- 2) Ågren, G., Lagerlöf, H. and Berglund, H.: The secretion test of pancreatic function in the diagnosis of pancreatic disease. *Acta Med. Scand.* **90**, 224-271 (1936).
- 3) Lagerlöf, H.: The secretin test of pancreatic function. *Quart. J. Med.* **8**, 115-126 (1939).
- 4) Diamond, J. S., Siegel, S. A. and Kantor, J. L.: The secretin test in the diagnosis of pancreatic diseases with a report of one hundred thirty tests. *Am. J. Dig. Dis.* **7**, 435-442 (1940).
- 5) Pollard, H. M., Miller, L. and Brewer, W. A.: The external secretion of the pancreas and diabetes mellitus. *Am. J. Dig. Dis.* **10**, 20-23 (1943).
- 6) Vacca, J. B., Henke, W. J. and Knight, W. A.: The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.* **61**, 242-247 (1964).
- 7) Gibb, W. F. and Logan, V. W.: Diabetes mellitus, a study of 147 autopsies. *Arch. Intern. Med.* **43**, 376-383 (1929).
- 8) Lazarus, S. S. and Volk, B. W.: Pancreas in maturity-onset diabetes. *Arch. Path.* **71**, 44-59 (1961).
- 9) 早川哲夫, 戸田安士, 仁川正一, 服部 正, 野田愛司, 菊地三郎: Amylase Test Daiichi 法, Remazol Brilliant Blue R Starch 法, および Caraway 法による膵および唾液アミラーゼの基質特異性. *日消会誌*, **69**, 143-146 (1972).
- 10) 佐々木禎一: O-Toluidine 硼酸法による血糖の迅速微量定量法. *臨床検査*, **11**, 409-413 (1967).
- 11) Junod, A., Lambert, A. E., Orci, L., Pictet, R., Gonet, A. E. and Renold, A. E.: Studies of the diabetogenic action of streptozotocin. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* **126**, 201-205 (1967).
- 12) 菅野富夫: 膵臓灌流. *生体の科学*, **21**, 487-499 (1970).
- 13) 鬼原 彰, 菊地 晃, 八重樫田鶴子, 大原弘通: Polyethyleneglycol を用いた peptide hormone の radioimmunoassay に関する研究. 第一報 Insulin について. *臨床病理*, **23**, 449-452 (1975).
- 14) 伊東義智, 菊地 晃, 稲辺靖仁郎, 藪内信治, 鬼原 彰, 大原弘通: Polyethyleneglycol を用いた peptide hormone の radioimmunoassay に関する研究. 第二報 Glucagon について. *臨床病理*, **23**, 811-814 (1975).
- 15) Lähdevirta, J.: Testing of exocrine function of pancreas in diabetes mellitus by use of <sup>75</sup>Se-methionine and of secretin. *Acta Med. Scand.* **182**, 345-351 (1967).
- 16) Chey, W. Y., Shay, H. and Shuman, C. R.: External pancreatic secretion in diabetes mellitus.

1) Jones, C. M., Castle, W. B., Mulholland, H. B. and Bailey, F.: Pancreatic and hepatic activity in diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* **35**, 315-

- Ann. Int. Med. **59**, 812-821 (1963).
- 17) Baron, J. H. and Nabarro, J. D. N.: Pancreatic exocrine function in maturity onset diabetes mellitus. *Brit. J. Med.* **4**, 25-27 (1973).
- 18) Domschke, W., Tympner, F., Domschke, S. and Demling, L.: Exocrine pancreatic function in juvenile diabetics. *Am. J. Dig. Dis.* **20**, 309-312 (1975).
- 19) 大宮光昭: 唾液, 血清および尿アミラーゼ活性測定の診断的意義. *日消会誌*, **68**, 699-713 (1971).
- 20) 山形敏一, 建部高明, 豊田隆謙: 膵疾患と糖尿病. *日本臨牀*, **26**, 544-552 (1968).
- 21) Dreiling, D. A.: Studies in pancreatic function. IV. The use of the secretin test in the diagnosis of tumors in and about the pancreas. *Gastroenterol.* **18**, 184-196 (1951).
- 22) Peters, N., Dick, A. P., Hales, C. N., Orrell, D. H. and Sarner, M.: Exocrine and endocrine pancreatic function in diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Gut* **7**, 277-281 (1966).
- 23) Bartelheimer, H. and Ritter, U.: Das exkretorische Pankreas bei Diabetikern. *Med. Klin.* **55**, 700-703 (1960).
- 24) 大原弘通, 和賀 豊, 和田武雄: 糖尿病における血中 Gastrin. *糖尿病*, **17**, 355-361 (1974).
- 25) Fikry, M. E.: Exocrine pancreatic functions in the aged. *J. Am. Geriatr. Soc.* **16**, 463-467 (1968).
- 26) 安東良博, 西村ひろみ, 森 正宣, 永岡国男, 平田幸正: Streptozotocin 糖尿病ラットの膵外分泌. *糖尿病*, **15**, 49 (1972).
- 27) Abdeljlil, A. B., Palla, J. C. and Desnuelle, P.: Effect of insulin on pancreatic amylase and chymotrypsinogen. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **18**, 71-75 (1965).
- 28) Palla, J. C., Abdeljlil, A. B. and Desnuelle, P.: Effect of insulin on the rate of biosynthesis of some pancreatic enzymes. *Gut* **9**, 254 (1968).
- 29) Söling, H. D. and Unger, K. O.: The role of insulin in the regulation of  $\alpha$ -amylase synthesis in the rat pancreas. *Europ. J. Clin. Invest.* **2**, 199-212 (1972).
- 30) Danielson, Å.: Effects of nutritional state and of administration of glucose, glibenclamide or diazoxide on the storage of amylase in mouse pancreas. *Digestion* **10**, 150-161 (1974).
- 31) Couture, Y., Dunningan, J. and Morisset, J.: Stimulation of pancreatic amylase secretion and protein synthesis by insulin. *Scand. J. Gastroenterol.* **7**, 257-263 (1972).
- 32) 上田則行, 菅野富夫: インスリン前投与におけるパンクレオザイミンの膵作用の増強・維持効果とその解析. *日消会誌*, **70**, 991 (1973).
- 33) Aguilar-Parada, E., Eisentraut, A. M. and Unger, R. H.: Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic subjects. *Am. J. Med. Sci.* **257**, 415-419 (1969).
- 34) Unger, R. H.: Glucagon and the insulin: glucagon ratio in diabetes and other catabolic illness. *Diabetes* **20**, 834-838 (1971).
- 35) Unger, R. H. and Orci, L.: The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Lancet* **1**, 14-16 (1975).
- 36) Dick, W. P., Texter, E. C., Lasater, J. M. and Hightower, N. C.: Influence of glucagon on pancreatic secretion in man. *Gastroenterol.* **58**, 532-539 (1970).
- 37) Wisemann, V., Weppeler, P. and Mahrt, R.: Effect of glucagon and insulin on the isolated exocrine pancreas. *Digestion* **11**, 432-435 (1974).
- 38) Amherdt, M., Harris, V., Renold, A. E., Orci, L. and Unger, R. H.: Hepatic autophagy in uncontrolled experimental diabetes and its relationships to insulin and glucagon. *J. Clin. Invest.* **54**, 188-193 (1974).
- 39) Henderson, J. R.: Why are the islets of Langerhans? *Lancet* **2**, 469-470 (1969).
- 40) Fujita, T.: Insulo-acinar portal system in the horse pancreas. *Arch. Histol. Jap.* **35**, 161-171 (1973).